

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**01.12.2016 № 1299**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/15644/01/01**  
**№ UA/15644/01/02**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**БОРТЕЗОМІБ АЛВОГЕН**  
**(BORTEZOMIB ALVOGEN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* bortezomib;

1 флакон містить бортезомібу 1 мг або 3,5 мг;

*допоміжна речовина:* маніт (Е 421), нітроген\* (\*використовуються в якості інертного газу).

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* маса або порошок від білого до майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X32.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бортезоміб є інгібітором протеасом, що пригнічує хімотрипсиноподібну дію протеасоми 26S у клітинах ссавців. Протеасома 26S є великим протеїновим комплексом, який бере участь у розщепленні основних білків. Цей шлях відіграє основну роль у регуляції обігу специфічних білків, тим самим підтримуючи гомеостаз всередині клітини. Пригнічення протеасоми 26S спричиняє гальмування протеолізу і каскад реакцій, що призводить до апоптозу.

Бортезоміб є високоселективним до протеасоми. При концентрації 10 мкМ бортезоміб не пригнічує жодного із великої кількості перевірених рецепторів та протеаз і є більше ніж у 1500 разів селективнішим до протеасоми, ніж до ензимів. Кінетика пригнічення протеасоми була вирахована *in vitro*; бортезоміб дисоціював протеасому з періодом напіввиведення 20 хвилин і таким чином показав, що пригнічення протеасоми бортезомібом є оборотним. Бортезоміб, спричиняючи пригнічення протеасоми, впливає на ракові клітини багатьма шляхами, включаючи, але не обмежуючись, зміну регуляторного білка, що контролює розвиток циклу клітини та активацію фактора ядра NF-κB. Пригнічення протеасоми призводить до зупинки циклу клітини та апоптозу. NF-κB – це фактор транскрипції, активація якого необхідна для багатьох аспектів розвитку пухлини, включаючи ріст та виживання клітини, ангиогенез, взаємодію клітина-клітина та метастазування. При мієломі бортезоміб впливає на здатність клітин мієломи взаємодіяти з мікросередовищем кісткового мозку.

Експерименти показали, що бортезоміб є цитотоксичним до багатьох типів ракових клітин і що ракові клітини більш схильні до апоптозу, спричиненого бортезомібом, ніж нормальні клітини. *In vivo* бортезоміб спричиняє уповільнення росту багатьох експериментальних людських пухлин, включаючи множинну мієлому.

Дані досліджень впливу бортезомібу *in vitro*, *ex vivo* вказують на те, що він підвищує диференціацію та активність остеобластів та пригнічує функцію остеокластів. Ці ефекти

спостерігали у пацієнтів з множинною мієломою, які одночасно хворіли на остеолітичну хворобу на пізній стадії та застосовували бортезоміб.

#### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Після внутрішньовенного болюсного введення доз  $1 \text{ мг/м}^2$  та  $1,3 \text{ мг/м}^2$  у пацієнтів з множинною мієломою та кліренсом креатиніну  $> 50 \text{ мл/хв}$  середній максимум концентрації першої дози бортезомібу у плазмі крові становив 57 та 112 нг/мл відповідно. При наступних введеннях середній максимум концентрації бортезомібу в плазмі крові спостерігався у межах від 67 до 106 нг/мл для дози  $1 \text{ мг/м}^2$  та від 89 до 120 нг/мл для дози  $1,3 \text{ мг/м}^2$ .

Після внутрішньовенного болюсного або підшкірного введення у дозі  $1,3 \text{ мг/м}^2$  пацієнтам з множинною мієломою ( $n=14$  у групі внутрішньовенного введення та  $n=17$  у групі підшкірного введення) загальний системний вплив після введення повторних доз ( $AUC_{\text{last}}$ ) був еквівалентним для підшкірного та внутрішньовенного введень. Максимальна концентрація ( $C_{\text{max}}$ ) після підшкірного введення (20,4 нг/мл) була нижчою, ніж після внутрішньовенного введення (223 нг/мл). Середнє геометричне співвідношення  $AUC_{\text{last}}$  становило 0,99 та 90 % довірчий інтервал становив 80,18-122,80 %.

*Розподіл.* Середній об'єм розподілу бортезомібу знаходиться у межах від 1659 до 3294 л при одно- або багаторазовому введенні  $1 \text{ мг/м}^2$  або  $1,3 \text{ мг/м}^2$  пацієнтам з множинною мієломою. Це говорить про те, що бортезоміб розподіляється значною мірою у периферичних тканинах. При концентрації бортезомібу 0,01-1,0 мкг/мкл зв'язування препарату з білками крові становить 83 %. Фракція бортезомібу, зв'язаного з білками плазми крові, не залежала від концентрації.

*Метаболізм.* В умовах *in vitro* метаболізм бортезомібу здійснювався в основному ферментами цитохрому P450, 3A4, 2C19 та 1A2. Головним шляхом метаболізму є деборонація до двох метаболітів, які потім піддаються гідроксилюванню до інших метаболітів. Бортезоміб-деборовані метаболіти інактивуються як інгібітори протеасоми 26S.

*Виведення.* Середній період напіввиведення бортезомібу після багаторазового введення становить від 40 до 193 годин. Бортезоміб виводиться швидше після застосування першої дози порівняно з наступними дозами. Середній загальний кліренс становив 102 та 112 л/год після першої дози  $1 \text{ мг/м}^2$  та  $1,3 \text{ мг/м}^2$  відповідно та знаходився у межах від 15 до 32 л/год та від 18 до 32 л/год – після наступних доз  $1 \text{ мг/м}^2$  та  $1,3 \text{ мг/м}^2$  відповідно.

#### *Особливі групи хворих.*

*Порушення функцій печінки.* Вплив порушення функцій печінки на фармакокінетику бортезомібу оцінювався у I фазі досліджень впродовж першого циклу лікування, за участю пацієнтів переважно з солідними пухлинами та різними ступенями порушення функцій печінки, дози бортезомібу варіювалися від 0,5 до  $1,3 \text{ мг/м}^2$ .

Легкий ступінь порушення функцій печінки не змінював площу під кривою «концентрація-час» (AUC) бортезомібу порівняно з таким при нормальній функції печінки. Середні значення AUC бортезомібу збільшувалися приблизно на 60 % у пацієнтів із порушеннями функцій печінки середнього та важкого ступеня. Для цих пацієнтів рекомендується корекція дози та ретельний моніторинг у ході лікування.

*Порушення функцій нирок.* Фармакокінетичні дослідження проводилися за участю пацієнтів з різною функцією нирок, які були поділені за значенням кліренсу креатиніну (КК) на такі групи: норма ( $\text{КК} \geq 60 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ ,  $n=12$ ), легкі порушення ( $\text{КК}=40\text{-}59 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ ,  $n=10$ ), порушення функцій середньої тяжкості ( $\text{КК}=20\text{-}39 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ ,  $n=9$ ) та тяжкі ( $\text{КК} < 20 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ ,  $n=3$ ). Пацієнти, які перебували на діалізі та отримували дозу після діалізу, також були включені у дослідження ( $n=8$ ). Пацієнтам внутрішньовенно вводили дозу бортезомібу  $0,7\text{-}1,3 \text{ мг/м}^2$  2 рази на тиждень. Дія бортезомібу (стандартизована доза AUC та  $C_{\text{max}}$ ) була порівнянною в усіх групах.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування множинної мієломи, у складі комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та яким не можна проводити високодозову хіміотерапію з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (терапія першої лінії).

Лікування прогресуючої множинної мієломи, як монотерапія або у складі комбінованої терапії з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або дексаметазоном, у пацієнтів, які отримали щонайменше одну лінію терапії та трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або які не є кандидатами для проведення трансплантації (терапія другої лінії).

Лікування множинної мієломи, у складі комбінованої терапії з дексаметазоном або дексаметазоном та талідомідом, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення високодозової хіміотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія).

Лікування мантийноклітинної лімфоми, у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які не є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до бортезомібу, бору або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Гострі дифузні інфільтративні легеневі та перикардіальні захворювання.

У разі якщо препарат застосовується у комбінації з іншими лікарськими засобами, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів щодо додаткових протипоказань.

### ***Особливі заходи безпеки.***

*Загальні застереження.* Бортезоміб Алвоген – цитотоксичний препарат. Тому слід дотримуватися обережності при його розчиненні та застосуванні. Рекомендується використовувати рукавички та захисний одяг для запобігання контактам зі шкірою.

Слід суворо дотримуватися відповідних методів асептики при маніпуляціях з бортезомібом, оскільки препарат не містить консервантів.

Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інтратекальне введення бортезомібу.

Бортезоміб Алвоген слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно.

**НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ БОРТЕЗОМІБ АЛВОГЕН ІНТРАТЕКАЛЬНО.**

*Процедура належної утилізації.* Лише для одноразового застосування. Невикористаний препарат або залишок утилізують відповідно до місцевих вимог.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами або інші види взаємодій.***

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що бортезоміб є слабким інгібітором ізоферментів цитохрому P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4. Оскільки CYP2D6 мало впливає на метаболізм бортезомібу, у повільних метаболізаторів цього ферменту не очікується зміни загального розподілу препарату.

Дослідження взаємодії лікарських засобів, що оцінювали вплив кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування), продемонстрували збільшення AUC бортезомібу в середньому на 35 %. Тому рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів, яким застосовують бортезоміб одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, ритонавір).

Дослідження впливу омепразолу, потужного інгібітору CYP2C19, на фармакокінетику бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) не продемонстрували значного впливу на фармакокінетику бортезомібу.

У дослідженнях впливу рифампіцину, потужного індуктора CYP3A4, було виявлено зменшення AUC бортезомібу (після внутрішньовенного застосування) у середньому на 45 %. Тому одночасне застосування бортезомібу з потужними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал та екстракт звіробію) не рекомендується, оскільки ефективність бортезомібу може бути знижена.

У дослідженні лікарських взаємодій з оцінкою впливу дексаметазону, слабшого індуктора CYP3A4, не було продемонстровано суттєвого впливу на фармакокінетику бортезомібу.

Дослідження лікарських взаємодій з оцінкою впливу комбінації мелфалану та преднізону на бортезоміб продемонструвало середнє збільшення AUC бортезомібу на 17 %. Такі дані не розглядаються як клінічно значущі.

У ході досліджень у хворих на цукровий діабет, які застосовували пероральні гіпоглікемічні засоби, зареєстровано випадки гіпо- та гіперглікемії. Пацієнти, які застосовують пероральні антидіабетичні засоби, під час лікування бортезомібом мають контролювати рівень глюкози крові та коригувати дозу антидіабетичних препаратів.

#### **Особливості застосування.**

Якщо бортезоміб застосовують у комбінації з іншими лікарськими засобами, перед початком лікування слід звернутися до інструкцій для медичного застосування цих лікарських засобів. Якщо застосовують талідомід, особливу увагу слід звернути на діагностику вагітності та засоби контрацепції.

*Інtrateкальне введення.* Були летальні випадки через ненавмисне інtrateкальне введення бортезомібу. Бортезоміб 1 мг застосовують тільки внутрішньовенно; 3,5 мг – тільки для внутрішньовенного або підшкірного введення. Не застосовуйте бортезоміб інtrateкально.

*Шлунково-кишкова токсичність.* Лікування бортезомібом дуже часто супроводжується шлунково-кишковою токсичністю, включаючи нудоту, діарею, блювання та запор. Спостерігалися нечасті випадки непрохідності кишечника. Таким чином, пацієнти із запором потребують ретельного нагляду.

*Гематологічна токсичність.* Дуже часто при терапії препаратом спостерігається гематологічна токсичність (тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія). Під час досліджень застосування бортезомібу пацієнтам з рецидивуючою множинною мієломою та застосування бортезомібу у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування BR-CAP) пацієнтам з раніше нелікованою мантийноклітинною лімфою однією з найчастіших реакцій гематологічної токсичності була оборотна тромбоцитопенія.

Кількість тромбоцитів, як правило, була найменшою на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібом та поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Кумулятивної тромбоцитопенії не спостерігалось. У середньому найнижча виміряна кількість тромбоцитів становила близько 40 % такої на початку лікування у дослідженнях застосування бортезомібу як монотерапії пацієнтам з множинною мієломою та 50 % – у дослідженнях застосування бортезомібу пацієнтам з мантийноклітинною лімфою. У пацієнтів з прогресивною мієломою тяжкість тромбоцитопенії була пов'язана з кількістю тромбоцитів перед лікуванням: при початковому рівні тромбоцитів  $< 75000/\text{мкл}$  у 90 % з 21 пацієнта кількість тромбоцитів була  $\leq 25000/\text{мкл}$  протягом досліджень, у тому числі у 14 %  $< 10000/\text{мкл}$ , тоді як при початковому рівні тромбоцитів  $> 75000/\text{мкл}$  лише у 14 % із 309 пацієнтів кількість тромбоцитів становила  $\leq 25000/\text{мкл}$ .

У пацієнтів з мантийноклітинною лімфою тромбоцитопенія  $\geq$  III ступеня тяжкості спостерігалася частіше у групі пацієнтів, які отримували бортезоміб (BR-CAP), ніж у пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізон). Загальна частота випадків кровотеч усіх ступенів тяжкості, а також кровотеч щонайменше III ступеня тяжкості була подібною в обох групах. У групі лікування за схемою BR-CAP 22,5 % пацієнтів потребували переливання тромбоцитарної маси порівняно з 2,9 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-CHOP.

Повідомлялося про випадки шлунково-кишкових та внутрішньочерепних крововиливів, асоційованих із застосуванням бортезомібу. Тому кількість тромбоцитів слід контролювати перед кожною дозою препарату. Слід призупинити терапію бортезомібом, якщо кількість тромбоцитів знижується до  $< 25000/\text{мкл}$  при монотерапії або до  $\leq 30000/\text{мкл}$  під час застосування у комбінації з мелфаланом та преднізоном. Слід оцінити співвідношення користь/ризик від лікування препаратом, особливо у разі помірної або тяжкої тромбоцитопенії та факторів ризику кровотеч.

Протягом терапії препаратом необхідно часто проводити повний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та вмісту тромбоцитів. Слід розглянути можливість переливання тромбоцитарної маси, якщо це клінічно виправдано.

У пацієнтів з мантийноклітинною лімфомою спостерігалися випадки оборотної нейтропенії між циклами лікування, кумулятивної нейтропенії не спостерігалось. Кількість лейкоцитів, як правило, була найменшою на 11-й день кожного циклу лікування бортезомібом та поверталася до вихідного рівня до початку нового циклу. Під час дослідження застосування бортезомібу пацієнтам з мантийноклітинною лімфомою колонієстимулюючий фактор отримували 78 % пацієнтів у групі лікування за схемою BR-CAP та 61 % пацієнтів у групі лікування за схемою R-CHOP. Оскільки у пацієнтів з нейтропенією існує підвищений ризик розвитку інфекцій, слід контролювати їх щодо симптомів інфекції та вживати відповідних лікувальних заходів. Для лікування гематологічної токсичності слід розглянути можливість застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів. Якщо початок нового циклу лікування був відкладений декілька разів, слід розглянути можливість профілактичного застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів.

*Реактивація вірусу Herpes zoster.* Слід розглянути необхідність проведення протівірусної профілактики у пацієнтів, які лікуються бортезомібом. У пацієнтів із нелікованою множинною мієломою загальна частота реактивації вірусу *Herpes zoster* (оперізувального лишая) була вищою у групі пацієнтів, які отримували комбінацію бортезоміб+ мелфалан+преднізон, порівняно з групою пацієнтів, які отримували комбінацію мелфалан+преднізон. Серед пацієнтів з мантийноклітинною лімфомою частота випадків оперізувального лишая становила 6,7 % у групі лікування за схемою BR-CAP та 1,2 % у групі лікування за схемою R-CHOP.

*Реактивація та інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ).* Перед початком лікування із застосуванням ритуксимабу в комбінації з бортезомібом слід провести аналіз на ВГВ у пацієнтів з факторами ризику. Носіїв ВГВ та пацієнтів з гепатитом В в анамнезі слід ретельно обстежувати щодо клінічних ознак та лабораторних показників протягом та після комбінованого лікування ритуксимабом та бортезомібом. Слід розглянути можливість антивірусної профілактики.

*Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).* Дуже рідко повідомлялося про випадки інфекції вірусу Джона Каннінгема, яка спричиняла ПМЛ із летальним наслідком у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом. Пацієнти, у яких діагностували ПМЛ, отримували імуносупресивну терапію в анамнезі або одночасно з бортезомібом. Більшість випадків ПМЛ діагностувалися впродовж перших 12 місяців після початку лікування бортезомібом. Слід регулярно обстежувати пацієнтів щодо появи нових або погіршення вже існуючих неврологічних симптомів, які можуть бути ознаками ПМЛ, що необхідно враховувати під час диференційної діагностики захворювань центральної нервової системи. Якщо виникає підозра на ПМЛ, слід направити пацієнта до лікаря з досвідом лікування прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії та вжити необхідних діагностичних заходів. При підтвердженні діагнозу ПМЛ лікування бортезомібом слід відмінити.

*Периферична нейропатія.* Лікування препаратом дуже часто асоціюється з периферичною нейропатією, переважно сенсорною. Однак повідомлялося про випадки тяжкої рухової нейропатії з або без сенсорної периферичної нейропатії. Як правило, частота розвитку периферичної нейропатії досягає максимуму протягом 5-го циклу лікування бортезомібом. Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів на предмет симптомів нейропатії, таких як відчуття печіння, гіперестезія, гіпестезія, парестезія, дискомфорт, невропатичний біль або слабкість.

У ході дослідження, у якому порівнювалося внутрішньовенне застосування бортезомібу з підшкірним, частота периферичної нейропатії II ступеня тяжкості становила 24 % у групі підшкірного застосування та 41 % у групі внутрішньовенного застосування. Периферична нейропатія III ступеня тяжкості виникала у 6 % пацієнтів у групі підшкірного застосування та 16 % пацієнтів у групі внутрішньовенного застосування.

При появі або погіршенні перебігу периферичної нейропатії пацієнтам слід пройти неврологічний огляд; може бути необхідна корекція дози, режиму застосування або зміна шляху введення на підшкірний. Нейропатію лікували підтримуючими заходами.

Слід вести регулярний нагляд за симптомами нейропатії, спричиненої лікуванням, а також проводити неврологічний огляд пацієнтів, яким застосовують бортезоміб у комбінації з лікарськими засобами, асоційованими з нейропатією (такими як талідомід); слід розглянути необхідність зниження дози або відміни лікування.

Крім периферичної нейропатії, можливий вплив вегетативної нейропатії на деякі побічні реакції, такі як постуральна гіпотензія та гострий запор з кишковою непрохідністю. Інформація щодо вегетативної нейропатії та її впливу на ці побічні реакції обмежена.

*Судоми.* У пацієнтів із судомами або хворих на епілепсію в анамнезі відомі нечасті випадки розвитку судом. При лікуванні пацієнтів, які мають будь-які фактори розвитку судом, необхідна особлива обережність.

*Гіпотензія.* Терапія бортезомібом часто супроводжується постуральною/ортостатичною гіпотензією. У більшості випадків вона буває слабкого або помірного ступеня тяжкості та спостерігається впродовж усього лікування. Пацієнти, у яких розвивалася ортостатична гіпотензія при застосуванні бортезомібу (внутрішньовенно), не мали симптомів ортостатичної гіпотензії перед лікуванням цим лікарським засобом. Більшість пацієнтів потребували лікування ортостатичної гіпотензії, у меншій кількості пацієнтів спостерігалися випадки знепритомнення. Ортостатична/постуральна гіпотензія не була чітко пов'язана з болюсною інфузією препарату, механізм її розвитку невідомий. Можливо, він пов'язаний з вегетативною нейропатією. Вегетативна нейропатія може бути пов'язана із застосуванням бортезомібу або бортезоміб може погіршувати основний стан, у т. ч. діабетичну або амілоїдну нейропатію. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, які мають в анамнезі втрату свідомості та застосовують лікарські засоби з гіпотензивним ефектом, а також при зневодненні на тлі діареї або блювання. При розвитку ортостатичної гіпотензії рекомендується гідратація, введення глюкокортикоїдів та/або симпатоміметиків; при необхідності слід зменшити дозу гіпотензивних препаратів. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність звернення до лікаря у разі появи запаморочення, переднепритомного стану або втрати свідомості.

*Синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ).* Повідомлялося про випадки СОЗЕ у пацієнтів, які лікуються бортезомібом. СОЗЕ є рідкісним оборотним неврологічним порушенням, симптомами якого є судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, летаргія, сплутаність свідомості, сліпота та інші неврологічні порушення та порушення з боку органів зору. Для підтвердження діагнозу проводять сканування мозку, бажано з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ). При появі СОЗЕ лікування бортезомібом потрібно відмінити.

*Серцева недостатність.* При застосуванні бортезомібу повідомлялося про випадки розвитку або погіршення перебігу існуючої застійної серцевої недостатності та/або зменшення об'єму викиду лівого шлуночка. Розвитку ознак та симптомів серцевої недостатності може сприяти затримка рідини в організмі. Пацієнтам із факторами ризику або із захворюванням серця слід перебувати під наглядом лікаря.

*Дослідження ЕКГ.* Спостерігались окремі випадки подовження інтервалу QT у клінічних дослідженнях; причина не була встановлена.

*Порушення функції легень.* У пацієнтів, які застосовували бортезоміб, рідко спостерігалися випадки гострих дифузних інфільтративних захворювань легень невідомої етіології, таких як пневмоніт, інтерстиціальна пневмонія, легенева інфільтрація та синдром гострої дихальної недостатності (СГДН). Деякі з цих випадків мали летальні наслідки. Перед початком лікування рекомендується проводити рентгенологічне обстеження з метою отримання інформації про вихідний стан легень та порівняння у разі потенційного порушення функції легень, спричиненого лікуванням.

У разі появи нових або погіршення існуючих легневих симптомів (таких як кашель, диспноє) слід швидко провести діагностику та вжити відповідних лікувальних заходів. Необхідно зважити переваги/ризиків подальшого лікування бортезомібом.

У дослідженнях два пацієнти (з двох), яким застосовували високу дозу цитарабіну (2 г/м<sup>2</sup> на добу) у вигляді безперервної 24-годинної інфузії з даунорубіцином та бортезомібом при рецидивній гострій мієломній лейкемії, померли від СГДН на початку курсу лікування. Тому цей специфічний режим одночасного застосування з високими дозами цитарабіну (2 г/м<sup>2</sup> на добу) у вигляді безперервної 24-годинної інфузії не рекомендується.

*Порушення функцій нирок.* У пацієнтів з множинною мієломою часто спостерігаються порушення функцій нирок. Рекомендований ретельний моніторинг таких пацієнтів.

*Порушення функцій печінки.* Бортезоміб метаболізується печінковими ферментами. У пацієнтів із середнім та тяжким ступенями порушення функцій печінки концентрація бортезомібу може збільшуватися; таким пацієнтам слід проводити лікування зменшеними дозами та ретельно спостерігати за ознаками токсичності.

*Реакції з боку печінки.* Рідко повідомлялося про випадки гострої печінкової недостатності у пацієнтів, які лікувалися бортезомібом одночасно з іншими препаратами та у пацієнтів з серйозними супутніми медичними станами. Також повідомлялося про випадки підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемію та гепатит, що минали після відміни бортезомібу.

*Синдром лізису пухлини.* У зв'язку з тим, що бортезоміб є цитотоксичним агентом, який може швидко вбивати пухлинні плазматичні клітини, виникає можливість розвитку ускладнень, пов'язаних із синдромом лізису пухлини. До групи ризику у першу чергу входять пацієнти з високою пухлинною масою до початку лікування. За такими пацієнтами слід встановити ретельний контроль та вжити необхідних заходів.

*Застереження щодо одночасного застосування інших лікарських засобів.* Пацієнти повинні знаходитися під пильним наглядом лікаря при комбінації бортезомібу із потужними інгібіторами СYP3A4. Слід дотримуватись обережності при комбінації бортезомібу з субстратами СYP3A4 або СYP2C9.

Перед початком лікування препаратом слід відкоригувати функцію печінки у разі її порушення та дотримуватись обережності при застосуванні препаратів пацієнтам, які застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби.

*Потенційно імунокомплексно-опосередковані реакції.* Імунокомплексно-опосередковані реакції, такі як сироваткова хвороба, поліартрит з висипанням та проліферативний гломерулонефрит, спостерігалися нечасто. Бортезоміб слід відмінити при розвитку серйозних реакцій.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Контрацепція у жінок та чоловіків

Чоловіки та жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування та впродовж 3 місяців після закінчення лікування.

Вагітність

Клінічних даних щодо застосування бортезомібу вагітним немає. Тератогенні властивості бортезомібу повністю не досліджені.

Бортезоміб не рекомендується застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки потребує лікування бортезомібом. Якщо бортезоміб застосовується під час вагітності або якщо вагітність настає в ході лікування бортезомібом, пацієнтку слід проінформувати про потенційний шкідливий вплив на плід.

Талідомід – лікарський засіб з відомим тератогенним впливом на людину, що спричиняє тяжкі вроджені вади, які загрожують життю. Талідомід протипоказаний для застосування у період вагітності та жінкам репродуктивного віку. Пацієнткам, які застосовують бортезоміб у комбінації з талідомідом, слід дотримуватись вимог щодо запобігання вагітності. За додатковою інформацією див. інструкцію для медичного застосування талідоміду.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає бортезоміб у грудне молоко, але для запобігання розвитку тяжких небажаних ефектів у дитини жінкам не рекомендується годувати груддю під час лікування бортезомібом.

### Фертильність

Досліджень щодо впливу бортезомібу на фертильність не проводилося.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Бортезоміб має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Застосування бортезоміб дуже часто може бути пов'язане із втомою, часто – запамороченням, ортостатичною/постуральною гіпотензією або порушенням зору, нечасто – непритомністю. Тому пацієнтам рекомендовано утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування слід розпочинати під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом застосування протипухлинних засобів. Приготування розчину має здійснювати лише кваліфікований медичний персонал.

Прогресуюча множинна мієлома (пацієнти, які отримали щонайменше одну лінію терапії)

*Монотерапія.*

Бортезоміб застосовують внутрішньовенно або підшкірно дорослим у рекомендованій початковій дозі 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів у 1-й, на 4-й, 8-й та 11-й дні з подальшою 10-денною перервою з 12-го по 21-й день. Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. У разі досягнення повної клінічної відповіді рекомендується проведення двох додаткових циклів лікування. Пацієнтам із частковою відповіддю на лікування, але не повною ремісією рекомендується продовження терапії бортезомібом, але не більше 8 циклів. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

*Рекомендації щодо корекції дози та відновлення застосування бортезомібу як монотерапії.*

У разі розвитку будь-якого негематологічного токсичного ефекту III ступеня або гематологічної токсичності IV ступеня, за винятком нейропатій, лікування бортезомібом необхідно призупинити. Після зникнення симптомів токсичності лікування бортезомібом можна відновити в дозі, зниженій на 25 % (дозу 1,3 мг/м<sup>2</sup> знизити до 1 мг/м<sup>2</sup>; дозу 1 мг/м<sup>2</sup> знизити до 0,7 мг/м<sup>2</sup>). Якщо симптоми токсичності не зникають або проявляються знову при застосуванні зниженої дози, варто розглянути можливість відміни бортезомібу, якщо тільки переваги від його застосування не перевищують ризик.

*Нейропатичний біль та/або периферична нейропатія.*

При появі нейропатичного болю та/або периферичної нейропатії дозу препарату слід змінити відповідно до таблиці 1. Хворим із тяжкою нейропатією в анамнезі бортезоміб варто застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Таблиця 1

Рекомендована\* зміна дози при розвитку нейропатії, спричиненої бортезомібом

Тяжкість нейропатії	Корекція дозування
I ступінь (асимптоматична; згасання глибоких сухожильних рефлексів або парестезія) без болю або втрати функцій	Не потрібна
I ступінь з болем або II ступінь (помірні симптоми; обмеження повсякденної інструментальної активності**)	Знизити дозу до 1 мг/м <sup>2</sup> або змінити схему лікування бортезомібом до 1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз на тиждень
II ступінь з болем або III ступінь (тяжкі симптоми; обмеження повсякденної персональної активності***)	Призупинити застосування бортезомібу до зникнення симптомів токсичності. Після усунення токсичності відновити лікування бортезомібом і зменшити дозу до 0,7 мг/м <sup>2</sup> 1 раз на тиждень.

IV ступінь (наслідки, що загрожують життю; необхідне негайне втручання) та/або тяжка вегетативна нейропатія

Припинити застосування бортезомібу

\* На підставі змін дозувань у II та III фазах досліджень множинної мієломи.

\*\* Інструментальна повсякденна активність включає приготування їжі, покупки, користування телефоном тощо.

\*\*\* Повсякденний догляд за собою включає купання, одягання/роздягання, прийом їжі, користування туалетом, прийом лікарських засобів, непостільний режим.

*Комбінована терапія з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином.*

Бортезоміб застосовують внутрішньовенно або підшкірно дорослим у рекомендованій початковій дозі 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів у 1-й, на 4-й, 8-й та 11-й дні з подальшою 10-денною перервою з 12-го по 21-й день. Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Пегільований ліпосомальний доксорубіцин застосовують у дозі 30 мг/м<sup>2</sup> на 4-й день циклу лікування бортезомібом шляхом 1-годинної внутрішньовенної інфузії після ін'єкції бортезомібу.

Слід застосовувати до 8 циклів такої комбінованої терапії у разі, якщо захворювання не прогресує та пацієнти добре переносять лікування. Пацієнти, які досягли повної ремісії, можуть продовжувати лікування впродовж щонайменше 2 циклів після досягнення повної відповіді, навіть якщо це вимагає проведення більше 8 циклів лікування. Пацієнти, у яких рівні парапротеїну продовжують знижуватися після 8 циклів, також можуть продовжувати лікування доти, доки лікування переноситься і спостерігається відповідь на лікування.

За додатковою інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування пегільованого ліпосомального доксорубіцину.

*Комбінована терапія з дексаметазоном.*

Бортезоміб застосовують внутрішньовенно або підшкірно дорослим у рекомендованій початковій дозі 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів у 1-й, на 4-й, 8-й та 11-й дні з подальшою 10-денною перервою з 12-го по 21-й день. Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72-х годин.

Дексаметазон застосовують перорально у дозі 20 мг у 1-й, на 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й та 12-й дні циклу лікування бортезомібом.

Пацієнти, у яких спостерігається відповідь на лікування або стабілізація захворювання після чотирьох циклів, можуть продовжувати лікування даною комбінацією впродовж максимум чотирьох додаткових циклів. За додатковою інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування дексаметазону.

*Рекомендації щодо корекції доз комбінованої терапії пацієнтам з прогресуючою множинною мієломою.*

Рекомендації щодо корекції дози бортезомібу при монотерапії наведені вище.

*Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, які не підлягають трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин*

*Комбінована терапія з мелфаланом та преднізоном.*

Бортезоміб застосовують внутрішньовенно або підшкірно у комбінації з пероральним мелфаланом та пероральним преднізоном впродовж дев'яти 6-тижневих циклів лікування (таблиця 2). У циклах 1-4 бортезоміб вводять 2 рази на тиждень (1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 29-й та 32-й дні). У циклах 5-9 бортезоміб вводять 1 раз на тиждень (1-й, 8-й, 22-й та 29-й дні). Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Мелфалан та преднізон застосовують перорально у 1-й, 2-й, 3-й та 4-й день першого тижня кожного циклу. Застосовувати 9 циклів лікування даною комбінацією.

Таблиця 2

Рекомендований режим дозування бортезомібу при комбінованому застосуванні з мелфаланом та преднізоном.

Бортезоміб 2 рази на тиждень (цикли 1-4)												
Тиждень	1				2		3	4		5		6
Б – 1,3 мг/м <sup>2</sup>	1 день	--	--	4 день	8 день	11 день	Перерва	22 день	25 день	29 день	32 день	Перерва
М – 9 мг/м <sup>2</sup> П – 60 мг/м <sup>2</sup>	1 день	2 день	3 день	4 день	--	--	Перерва	--	--	--	--	Перерва
Бортезоміб 1 раз на тиждень (цикли 5-9)												
Тиждень	1				2	3	4	5	6			
Б – 1,3 мг/м <sup>2</sup>	1 день	--	--	--	8 день	Перерва	22 день	29 день	Перерва			
М – 9 мг/м <sup>2</sup> П – 60 мг/м <sup>2</sup>	1 день	2 день	3 день	4 день	--	Перерва	--	--	Перерва			

Б – бортезоміб; М – мелфалан; П – преднізон.

Рекомендації щодо корекції дозування та відновлення комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном.

Перед початком нового циклу лікування:

- кількість тромбоцитів становить  $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$  та абсолютна кількість нейтрофілів становить  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- негематологічна токсичність повернулася до I ступеня або початкового рівня.

Таблиця 3

Корекція дози під час наступних циклів терапії бортезомібом у комбінації з мелфаланом та преднізоном.

Токсичність	Зміна дози або припинення лікування
Гематологічна токсичність під час циклу: якщо пролонгована нейтропенія або тромбоцитопенія IV ступеня, або тромбоцитопенія з кровотечею розвинулася у попередньому циклі	Розглянути зменшення дози мелфалану на 25 % у наступному циклі
якщо кількість тромбоцитів $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ або абсолютна кількість нейтрофілів $\leq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ у день введення бортезомібу (крім 1-го дня)	Відкласти введення дози бортезомібу
якщо кілька доз бортезомібу у циклі пропущені ( $\geq 3$ доз під час введення два рази на тиждень або $\geq 2$ доз під час введення 1 раз на тиждень)	Дозу бортезомібу слід зменшити на 1 рівень (з 1,3 мг/м <sup>2</sup> до 1 мг/м <sup>2</sup> або з 1 мг/м <sup>2</sup> до 0,7 мг/м <sup>2</sup> )
Негематологічні токсичності $\geq$ III ступеня	Лікування бортезомібом слід відкласти до полегшення симптомів до вихідного рівня або до I ступеня тяжкості. Потім бортезоміб можна знову вводити зі зменшенням дози на 1 рівень (з 1,3 мг/м <sup>2</sup> до 1 мг/м <sup>2</sup> або з 1 мг/м <sup>2</sup> до 0,7 мг/м <sup>2</sup> ). У разі залежного від бортезомібу невропатичного болю та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу бортезомібу, як зазначено у таблиці 1.

Для додаткової інформації стосовно мелфалану та преднізону див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

Нелікована множинна мієлома у пацієнтів, які підлягають трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія)

Комбінована терапія з дексаметазоном.

Рекомендована доза бортезомібу становить 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12-21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Дексаметазон застосовують перорально у дозі 40 мг у 1-й, на 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й та 11-й дні циклу лікування бортезомібом.

Застосовувати 4 цикли лікування даною комбінацією.

Комбінована терапія з дексаметазоном та талідомідом.

Рекомендована доза бортезомібу становить 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 17-денною перервою (12-28-й дні). Цей 4-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

Дексаметазон застосовують перорально у дозі 40 мг у 1-й, на 2-й, 3-й, 4-й, 8-й, 9-й, 10-й та 11-й дні циклу лікування бортезомібом.

Талідомід застосовують перорально у дозі 50 мг на добу у 1-14-й дні циклу, при переносимості препарату дозу слід збільшити до 100 мг на добу на 15-28-й дні циклу, у подальшому дозу можна збільшити до 200 мг на добу починаючи з другого циклу (див. таблицю 4).

Застосовувати 4 цикли лікування. Пацієнтам зі щонайменше частковою відповіддю на лікування рекомендовано отримати 2 додаткових цикли терапії.

Таблиця 4

Рекомендований режим дозування бортезомібу при комбінованому застосуванні з дексаметазоном та талідомідом пацієнтам з нелікованою множинною мієломою, які підлягають трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Б+Д	Цикли 1-4			
	Тиждень	1	2	3
	Б (1,3 мг/м <sup>2</sup> )	День 1, 4	День 8, 11	Перерва
Д (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	

  

Б+Д+Т	Цикл 1				
	Тиждень	1	2	3	4
	Б (1,3 мг/м <sup>2</sup> )	День 1, 4	День 8, 11	Перерва	Перерва
	Т (50 мг)	Щоденно	Щоденно	-	-
	Т (100 мг) <sup>a</sup>	-	-	Щоденно	Щоденно
	Д (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	-
	Цикли 2-4 <sup>b</sup>				
	Б (1,3 мг/м <sup>2</sup> )	День 1,4	День 8, 11	Перерва	Перерва
	Т (200 мг) <sup>a</sup>	Щоденно	Щоденно	Щоденно	Щоденно
Д (40 мг)	День 1, 2, 3, 4	День 8, 9, 10, 11	-	-	

Б – бортезоміб; Д – дексаметазон; Т – талідомід.

<sup>a</sup> Дозу талідоміду підвищити до 100 мг з 3-го тижня 1-го циклу, якщо переноситься доза 50 мг, та до 200 мг, якщо переноситься доза 100 мг.

<sup>b</sup> Пацієнтам, у яких спостерігається часткова відповідь після 4 циклів лікування, можна провести щонайбільше 6 циклів лікування.

Рекомендації щодо корекції дози пацієнтам, які підлягають трансплантації.

Для корекції дози при виникненні нейропатій див. таблицю 1.

За необхідності застосування бортезомібу з іншими хіміотерапевтичними засобами інформацією щодо корекції дози цих лікарських засобів при виникненні токсичності див. в інструкціях для застосування цих лікарських засобів.

### Нелікована мантійноклітинна лімфома

Комбінована терапія з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (схема лікування BR-CAP)

Рекомендована доза бортезомібу становить  $1,3 \text{ мг/м}^2$  площі поверхні тіла внутрішньовенно або підшкірно 2 рази на тиждень впродовж 2 тижнів (1-й, 4-й, 8-й та 11-й дні) з подальшою 10-денною перервою (12-21-й дні). Цей 3-тижневий період вважається циклом лікування. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин. Застосовувати 6 циклів лікування. Пацієнтам, у яких відповідь на лікування була вперше продемонстрована протягом 6-го циклу лікування, рекомендовано отримати 2 додаткових цикли терапії.

Такі лікарські засоби застосовують шляхом внутрішньовенних інфузій у 1-ий день кожного 3-тижневого циклу лікування бортезомібом: ритуксимаб у дозі  $375 \text{ мг/м}^2$ , циклофосфамід –  $750 \text{ мг/м}^2$ , доксорубіцин –  $50 \text{ мг/м}^2$ .

Преднізон застосовують перорально у дозі  $100 \text{ мг/м}^2$  у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й дні кожного циклу лікування бортезомібом.

*Рекомендації щодо корекції дозування для пацієнтів з нелікованою мантійноклітинною лімфомою*

Перед початком нового циклу лікування:

- кількість тромбоцитів має бути  $\geq 100\ 000$  кл/мкл та абсолютна кількість нейтрофілів становить  $\geq 1500$  кл/мкл,
- кількість тромбоцитів становить  $\geq 75\ 000$  кл/мкл у пацієнтів з інфільтрацією кісткового мозку або секвестрацією селезінки,
- рівень гемоглобіну  $\geq 8$  г/дл,
- негематологічна токсичність повернулася до I ступеня або початкового рівня.

Слід призупинити лікування бортезомібом при появі будь-якої негематологічної токсичності  $\geq$  III ступеня тяжкості (за винятком нейропатії), пов'язаної із застосуванням бортезомібу, або гематологічної токсичності  $\geq$  III ступеня тяжкості. Рекомендації щодо корекції доз див. у таблиці 5.

Для лікування гематологічної токсичності можна застосовувати колонієстимулюючі фактори гранулоцитів. Якщо початок нового циклу лікування був відкладений декілька разів, слід розглянути можливість профілактичного застосування колонієстимулюючого фактора гранулоцитів. Слід оцінити необхідність переливання тромбоцитарної маси для лікування тромбоцитопенії.

Таблиця 5

Корекція дози під час терапії для пацієнтів з нелікованою мантійноклітинною лімфомою

Токсичність	Зміна дози або призупинення лікування
Гематологічна токсичність	
Нейтропенія $\geq$ III ступеня, що супроводжується гарячкою, нейтропенія IV ступеня, що триває більше 7 днів, кількість тромбоцитів $< 10000$ кл/мкл.	Слід призупинити лікування бортезомібом на термін до 2 тижнів, доки абсолютна кількість нейтрофілів не відновиться до $\geq 750$ кл/мкл, а кількість тромбоцитів – до $\geq 25000$ кл/мкл. Якщо після цього токсичність не зменшується (показники крові не відновлюються до вказаних вище значень), слід відмінити застосування бортезомібу. Якщо токсичність зменшується (абсолютна кількість нейтрофілів відновлюється до $\geq 750$ кл/мкл, а кількість тромбоцитів – до $\geq 25000$ кл/мкл), лікування бортезомібом можна відновити зі зменшенням дози на 1 рівень (з $1,3 \text{ мг/м}^2$ до $1 \text{ мг/м}^2$ або з $1 \text{ мг/м}^2$ до $0,7 \text{ мг/м}^2$ ).
Якщо кількість тромбоцитів становить $< 25000$ кл/мкл або абсолютна кількість	Відкласти введення дози бортезомібу.

нейтрофілів становить < 750 кл/мкл у день застосування бортезомібу (за винятком 1-го дня кожного циклу лікування).	
Негематологічні токсичності $\geq$ III ступеня, пов'язані із застосуванням бортезомібу.	Лікування бортезомібом слід призупинити до полегшення симптомів до II ступеня тяжкості. Потім бортезоміб можна знову вводити зі зменшенням дози на 1 рівень (з 1,3 мг/м <sup>2</sup> до 1 мг/м <sup>2</sup> або з 1 мг/м <sup>2</sup> до 0,7 мг/м <sup>2</sup> ). У разі залежного від бортезомібу невропатичного болю та/або периферичної нейропатії слід утримувати та/або змінювати дозу бортезомібу, як зазначено у таблиці 1.

Якщо бортезоміб застосовується з іншими хіміотерапевтичними засобами, див. інструкції для застосування цих лікарських засобів щодо інформації про корекцію їх дози при виникненні токсичності.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку.*

На даний час немає даних, що вказують на необхідність корекції дози для пацієнтів віком від 65 років.

Досліджень застосування бортезомібу пацієнтам літнього віку з нелікованою множинною мієломою, які підлягають лікуванню високодозовою хіміотерапією з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, немає. Тому не можна надати рекомендацій стосовно корекції дози цій групі пацієнтів.

У дослідженні застосування бортезомібу пацієнтам з попередньо не лікованою мантийноклітинною лімфою діапазон віку 42,9 % пацієнтів становив 65-74 роки, та 10,4 % –  $\geq$  75 років. Пацієнти віком від 75 років гірше переносили лікування у обох групах (схеми BR-CAP та R-CHOP).

##### *Пацієнти з порушеннями функцій печінки.*

Пацієнтам з легкими порушеннями функцій печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функцій печінки слід розпочинати лікування бортезомібом з дози 0,7 мг/м<sup>2</sup> впродовж першого циклу лікування з подальшим поступовим збільшенням дози до 1,0 мг/м<sup>2</sup> або зменшенням дози до 0,5 мг/м<sup>2</sup> залежно від переносимості препарату пацієнтом.

Таблиця 6

Рекомендації щодо зміни початкових доз бортезомібу пацієнтам з порушеннями функції печінки

Ступінь порушення функцій печінки*	Рівень білірубину	Рівні АСТ	Корекція початкової дози
Легкий	$\leq 1 \times$ ВМН	$>$ ВМН	Не потрібна
	$> 1-1,5 \times$ ВМН	Будь-які	Не потрібна
Помірний	$> 1,5-3 \times$ ВМН	Будь-які	Зменшення дози бортезомібу до 0,7 мг/м <sup>2</sup> у першому циклі лікування. Наступне збільшення дози до 1 мг/м <sup>2</sup> або зменшення дози до 0,5 мг/м <sup>2</sup> залежно від переносимості препарату пацієнтом.
Тяжкий	$> 3 \times$ ВМН	Будь-які	

АСТ – аспаратамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми.

\* На основі класифікації Робочої групи дисфункції органів Національного інституту раку ступенів тяжкості порушення функції печінки (легкий, помірний та тяжкий).

##### *Пацієнти з порушеннями функцій нирок.*

На фармакокінетику бортезомібу не впливає ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну  $>$  20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), тому корекція доз не потрібна для цієї групи пацієнтів. Невідомо, чи впливає тяжкий ступінь ниркової недостатності на фармакокінетику

бортезомібу (кліренс креатиніну < 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Оскільки діаліз може зменшити концентрацію бортезомібу, препарат слід вводити після процедури діалізу.

#### Спосіб застосування.

1 мг порошку для приготування розчину для ін'єкцій призначений для внутрішньовенного введення.

3,5 мг порошку для приготування розчину для ін'єкцій призначений для внутрішньовенного або підшкірного введення.

**Випадкові інтратекальні введення препарату призводили до летального наслідку.**

#### *Внутрішньовенне введення*

Розчин (3,5 мг) безпосередньо після приготування вводять шляхом 3-5-секундної внутрішньовенної болюсної ін'єкції через периферичний або центральний венозний катетер, який після ін'єкції слід промити 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Між введеннями послідовних доз бортезомібу має проходити не менше 72 годин.

#### *Підшкірні ін'єкції*

Відтворений розчин бортезомібу (3,5 мг) вводять підшкірно в ділянку стегна (лівого або правого) або живота (лівої або правої частини). Розчин слід вводити підшкірно під кутом 45-90°. При проведенні наступних ін'єкцій місця ін'єкцій слід змінювати.

У разі виникнення місцевих реакцій в ділянці підшкірної ін'єкції бортезомібу рекомендується вводити підшкірно менш концентрований розчин бортезомібу (бортезоміб 3,5 мг слід відтворювати до концентрації 1 мг/мл замість 2,5 мг/мл) або перейти на внутрішньовенні ін'єкції.

#### *Інструкція щодо приготування розчину.*

Приготування розчину має здійснювати лише кваліфікований медичний персонал.

Для внутрішньовенного введення перед застосуванням вміст флакона розчинити у 3,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення ліофілізованого порошку відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 1 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорий та безбарвний, рН розчину 4-7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

Для підшкірного введення перед застосуванням вміст кожного флакона розчинити у 1,4 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 2,5 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорий та безбарвний, рН розчину 4-7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування бортезомібу дітям не встановлені.

#### **Передозування.**

У пацієнтів перевищення рекомендованої дози більш ніж удвічі супроводжувалося гострим зниженням артеріального тиску та тромбоцитопенією з летальним наслідком.

Специфічний антидот до бортезомібу невідомий. У разі передозування рекомендується ретельно контролювати показники гемодинаміки (інфузійна терапія, вазопресорні препарати та/або ізотропні препарати) і температуру тіла.

#### **Побічні реакції.**

Серед тяжких побічних реакцій впродовж лікування бортезомібом нечасто повідомлялося про зупинку серця, синдром лізису пухлини, легенеvu гіпертензію, синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ), гострі дифузні інфільтративні легеневі розлади та рідко – про вегетативну нейропатію. Найчастішими побічними реакціями в ході лікування бортезомібом є нудота, діарея, запор, блювання, слабкість, пірексія, тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія, периферична нейропатія (включаючи сенсорну), головний біль, парестезія, зниження апетиту, диспное, висипання, оперізувальний лишай та міалгія.

*Множинна мієлома.*

*Інфекції та інвазії:* оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з очними ускладненнями); пневмонія; простий герпес; грибова інфекція; інфекції; бактеріальні інфекції; сепсис (включаючи септичний шок); бронхопневмонія; герпесвірусна інфекція; герпетичний менінгоенцефаліт; бактеріємія (включаючи стафілококову); ячмінь; грип; запалення підшкірної клітковини; інфекції, пов'язані з пристроєм введення; інфекції шкіри; вушні інфекції; стафілококова інфекція; зубна інфекція; менінгіт (включаючи бактеріальний); вірусна інфекція Епштейна-Барр; генітальний герпес; тонзиліт; мастоїдит; поствірусний синдром втоми.

*Доброякісні новоутворення, злаякісні та невстановлені (включаючи кісти та поліпи):* злаякісна пухлина, плазмочитарна лейкемія, нирково-клітинна карцинома, пухлинне розростання, грипоподібний мікоз, доброякісне новоутворення.

*З боку системи крові:* тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія, лейкопенія, лімфопенія, панцитопенія, фебрильна нейтропенія, коагулопатія, лейкоцитоз, лімфаденопатія, гемолітична анемія, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тромбоцитоз, синдром підвищеної в'язкості крові, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, інші хвороби крові та кровотворних органів, геморагічний діатез, лімфоцитарна інфільтрація.

*З боку імунної системи:* ангіоневротичний набряк, гіперчутливість, анафілактичний шок, амілоїдоз, імунокомплексно-опосередковані реакції III типу.

*З боку ендокринної системи:* синдром Кушинга, гіпертиреоз, порушення секреції антидіуретичного гормону, гіпотиреоз.

*З боку метаболізму:* зниження апетиту, зневоднення, гіпокаліємія, гіпонатріємія, порушення рівня глюкози крові, гіпокальціємія, порушення рівня ферментів, синдром лізису пухлини, погіршення стану пацієнта\*, гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіперкаліємія, гіперкальціємія, гіпернатріємія, порушення рівня сечової кислоти, цукровий діабет, затримка рідини, гіпермагніємія, ацидоз, порушення електролітного балансу, гіперволемія, гіпохлоремія, гіповолемія, гіперхлоремія, гіперфосфатемія, метаболічні розлади, недостатність вітамінів групи В, недостатність вітаміну В<sub>12</sub>, подагра, збільшення апетиту, непереносимість алкоголю.

*З боку психіки:* розлади настрою, тривожний розлад, розлади сну, психічний розлад, галюцинації, психотичний розлад, сплутаність свідомості, збудження, суїцидальні ідеї, розлад адаптації, делірій, зниження лібідо.

*З боку нервової системи:* нейропатії, периферична сенсорна нейропатія, дизестезія, невралгія, рухова нейропатія, втрата свідомості (у т. ч. синкопе), запаморочення, дисгевзія, летаргія, головний біль, тремор, сенсорно-рухова периферична нейропатія, дискінезія, порушення координації та рівноваги, втрата пам'яті (без деменції), енцефалопатія, синдром оборотної задньої енцефалопатії, нейротоксичність, судомні розлади, постгерпесна невралгія, розлади мовлення, синдром неспокійних ніг, мігрень, ішіас, розлади уваги, порушення рефлексів, паросмія, крововилив у мозок, внутрішньочерепний крововилив (у т.ч. субарахноїдальний), набряк мозку, транзиторна ішемічна атака, кома, порушення вегетативної нервової системи, вегетативна нейропатія, параліч черепно-мозкового нерва, параліч, парез, пресинкопе, синдром ураження мозкового стовбура, цереброваскулярний розлад, ураження нервових корінців, психомоторна гіперактивність, здавлення спинного мозку, інші когнітивні розлади, моторні дисфункції, інші розлади нервової системи, радикуліт, слинотеча, гіпотонія.

*З боку органів зору:* набряк очей, порушення зору, кон'юнктивіт, очні кровотечі, подразнення очей, інфекції повік, запалення очей, диплопія, сухість очей, очний біль, збільшення сльозовиділення, виділення з очей, ураження рогівки, екзофтальм, ретиніт, скотома, інші хвороби очей (та повік), набутий дакріоденіт, фотофобія, фотопсія, нейропатія зорового нерва, різні ступені погіршення зору (до сліпоти).

*З боку органів слуху:* вертиго, дизакузія (у т. ч. тиніт), послаблення слуху (до глухоти), дискомфорт у вухах, вушна кровотеча, вестибулярний нейроніт, інші захворювання вуха.

*З боку серцево-судинної системи:* тампонада серця, кардіопульмональний шок, фібриляція серця (у т. ч. передсердь), серцева недостатність (у т. ч. лівого та правого шлуночків), аритмія, тахікардія, відчуття серцебиття, стенокардія, перикардит (у т. ч. перикардіальний ексудат), кардіоміопатія, дисфункція шлуночків, брадикардія, тріпотіння передсердь, інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада, серцево-судинні розлади (у т. ч. кардіогенний шок), тріпотіння-мерехтіння, нестабільна стенокардія, порушення клапанів серця, недостатність коронарної артерії, зупинка синусового вузла, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпертензія, порушення мозкового кровообігу, тромбоз глибоких вен, кровотеча, тромбофлебіт (у т. ч. поверхневий), судинний колапс (у т. ч. гіповолемічний шок), флебіт, припливи крові, гематома (у т. ч. паранефральна), порушення периферичного кровообігу, васкуліт, гіперемія (включаючи очну), емболія периферичних судин, лімфатичний набряк, блідість, еритромелалгія, розширення судин, знебарвлення судин, венозна недостатність.

*З боку дихальної системи:* диспное, носова кровотеча, інфекції нижніх/верхніх дихальних шляхів, кашель, легенева емболія, плевральний випіт, набряк легенів (включаючи гострий), легеневий внутрішньоальвеолярний крововилив, бронхоспазм, хронічне обструктивне захворювання легенів, гіпоксемія, погіршення прохідності дихальних шляхів, гіпоксія, плеврит, гикавка, ринорея, дисфонія, свистяче дихання, легенева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, апное, пневмоторакс, колапс легенів, легенева гіпертензія, кровохаркання, гіпервентиляція легенів, ортопное, пневмоніт, респіраторний алкалоз, тахіпное, фіброз легенів, бронхіальні розлади, гіпокапнія, інтерстиціальна хвороба легенів, інфільтрація легенів, відчуття стискання у горлі, сухість у горлі, збільшення секреції верхніх дихальних шляхів, подразнення горла, кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, запор, шлунково-кишкова кровотеча (у т. ч. слизових оболонок), диспепсія, стоматит, здуття живота, орофарингеальний біль, біль у животі (у т. ч. шлунково-кишковий та біль у ділянці селезінки), захворювання ротової порожнини, метеоризм, панкреатит (у т. ч. хронічний), блювання кров'ю, набрякання губ, шлунково-кишкова непрохідність (у т. ч. ілеус), дискомфорт у животі, виразки у ротовій порожнині, ентерит, гастрит, кровотеча з ясен, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, коліт (у т. ч. спричинений *Clostridium difficile*), ішемічний коліт, запалення травного тракту, дисфагія, синдром подразнення кишечника, інші шлунково-кишкові розлади, обкладений язик, розлад шлунково-кишкової моторики, захворювання слинних залоз, гострий панкреатит, перитоніт, набряк язика, асцит, езофагіт, хейліт, нетримання калу, атонія сфінктера заднього проходу, фекалома, шлунково-кишкові виразки та перфорації, гіпертрофія ясен, мегаколон, ректальні виділення, утворення пухирців у ротоглотці, біль у губах, періодонтит, анальна тріщина, зміна ритму випорожнень, прокталгія, аномальні випорожнення.

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення рівнів печінкових ферментів, гепатотоксичність (у т. ч. розлади печінки), гепатит, холестаза, печінкова недостатність, гепатомегалія, синдром Бадда-Кіарі, цитомегаловірусний гепатит, печінковий крововилив, холелітіаз.

*З боку шкіри:* висипання, свербіж, еритема, сухість шкіри, мультиформна еритема, кропив'янка, гострий фебрильний, нейтрофільний дерматоз, токсичні шкірні висипання, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, дерматит, хвороби волосся, петехії, екхімоз, подразнення шкіри, пурпура, затвердіння шкіри, псоріаз, гіпергідроз, нічне потіння, пролежні, акне, пухирі, порушення пігментації шкіри, шкірні реакції, лімфоцитарна інфільтрація Джесснера, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, підшкірний крововилив, сітчасте ліведо, індурація шкіри, папули, реакції фоточутливості, себорей, холодний піт, інші розлади шкіри, еритроз, виразки шкіри, захворювання нігтів.

*З боку кістково-м'язової системи:* кістково-м'язовий біль, м'язові спазми, біль у кінцівках, м'язова слабкість, посмикування м'язів, набрякання суглобів, артрит, скутість суглобів, міопатії, відчуття тяжкості, рабдоміоліз, дисфункція скронево-щелепного суглоба, фістула, суглобовий випіт, біль у щелепі, захворювання кісток, інфекції та запалення кістково-м'язової системи та сполучної тканини, синовіальна кіста.

*З боку сечовидільної системи:* ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність, інфекції сечовидільних шляхів, симптоми розладів сечовидільних шляхів, гематурія, затримка сечі, розлади сечовипускання, протеїнурія, азотемія, олігурія, полакіурія, подразнення сечового міхура.

*З боку репродуктивної системи:* вагінальна кровотеча, генітальний біль, еректильна дисфункція, тестикулярні розлади, простатит, розлади молочних залоз у жінок, чутливість придатків яєчок, запалення придатків яєчок, біль у ділянці таза, виразки вульви.

*Вроджені, сімейні та генетичні розлади:* аплазія, мальформації травного тракту, іхтіоз.

*Загальні порушення та реакції у місці введення:* пірексія; підвищена втомлюваність; астенія; набряки (у т. ч. периферичні); озноб; біль; гарячка; порушення загального фізичного здоров'я; набряк обличчя; реакції у місці ін'єкції; захворювання слизових оболонок; біль у грудній клітці; порушення ходи; відчуття холоду; екстравазація; ускладнення, пов'язані з катетером; відчуття спраги; дискомфорт у грудній клітці; відчуття зміни температури тіла; біль, пов'язаний з ін'єкцією; летальний наслідок (включаючи раптову смерть); поліорганна недостатність; кровотечі у місці введення; грижа (у т. ч. хітальна); погіршення загоєння; запалення; флебіт у місці ін'єкції; болючість; виразка; подразнення; некардіальний біль за грудниною; біль у місці введення катетера; відчуття чужорідного тіла.

*Лабораторні показники:* зниження маси тіла, гіпербілірубінемія, відхилення рівня білків від норми, збільшення маси тіла, відхилення в аналізі крові, збільшення рівня С-реактивного білка, відхилення від норми газів крові, відхилення на ЕКГ (у т. ч. пролонгація інтервалу QT), відхилення від норми МНС, підвищення кислотності шлунка, підвищення ступеня агрегації тромбоцитів, підвищення рівня тропоніну I, ідентифікація вірусів у серологічних реакціях, відхилення в аналізі сечі.

*Процедурні ускладнення:* падіння, сплутаність свідомості, трансфузійні реакції, переломи, тремтіння, пошкодження обличчя та суглобів, опіки, розриви шкіри, процедурний біль, радіаційні ураження.

*Хірургічні та медичні процедури:* активація макрофагів.

\* Погіршення стану пацієнта – загальний термін, що визначається як втрата маси тіла більш ніж на 5 %, зниження апетиту, погане харчування і відсутність фізичної активності, часто асоціюється зі зневодненням, депресією, імунною дисфункцією і низьким рівнем холестерину. Погіршення стану пацієнта не є окремим захворюванням або синдромом; імовірніше, це неспецифічні прояви основного фізичного, розумового або психосоціального стану.

### *Мантійноклітинна лімфома.*

Профіль безпеки застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфомою, які отримували бортезоміб у дозі 1,3 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (BR-CAP), та пацієнтам, які отримували ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон (R-CHOP), був загалом подібним до профілю безпеки у пацієнтів з множинною мієломою; головні відмінності наведені нижче. Додатковими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні бортезомібу у складі комбінованої терапії (BR-CAP), були інфекція вірусу гепатиту В (< 1 %) та ішемія міокарда (1,3 %). Схожа частота випадків в обох групах лікування свідчить про зв'язок цих побічних реакцій не лише з бортезомібом. Застосування бортезомібу пацієнтам з мантійноклітинною лімфомою супроводжувалося на  $\geq 5$  % більшою частотою гематологічних побічних реакцій (нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, лімфопенія), випадків периферичної сенсорної нейропатії, артеріальної гіпертензії, пірексії, пневмонії, стоматиту та хвороби волосся порівняно із застосуванням пацієнтам з множинною мієломою.

*Інфекції та інвазії:* пневмонія, сепсис (включаючи септичний шок), оперізувальний лишай (включаючи дисемінований та з очними ускладненнями), герпесвірусна інфекція, бактеріальні інфекції, інфекції верхніх/нижніх дихальних шляхів, грибкова інфекція, простий герпес, гепатит В, інфекції, бронхопневмонія.

*З боку системи крові:* тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія, нейтропенія, лейкопенія, анемія, лімфопенія, панцитопенія.

*З боку імунної системи:* гіперчутливість, анафілактична реакція.

*З боку метаболізму:* зниження апетиту, гіпокаліємія, порушення рівня глюкози у крові, гіпонатріємія, цукровий діабет, затримка рідини, синдром лізису пухлини.

*З боку психіки:* розлади сну.

*З боку нервової системи:* периферична сенсорна нейропатія, дизестезія, невралгія, нейропатії, рухова нейропатія, втрата свідомості (у т. ч. синкопе), енцефалопатія, сенсорно-рухова периферична нейропатія, запаморочення, дисгевзія, вегетативна нейропатія, порушення вегетативної нервової системи.

*З боку органів зору:* порушення зору.

*З боку органів слуху:* дизакузія (у т. ч. тиніт), вертиго, послаблення слуху (до глухоти).

*З боку серцево-судинної системи:* фібриляція серця (у т. ч. передсердь), аритмія, серцева недостатність (у т. ч. лівого та правого шлуночків), ішемія міокарда, дисфункція шлуночків, серцево-судинні розлади (у т. ч. кардіогенний шок), артеріальна гіпертензія/гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

*З боку дихальної системи:* диспное, кашель, гикавка, гострий респіраторний дистрес-синдром, легенева емболія, пневмоніт, легенева гіпертензія, набряк легенів (включаючи гострий).

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, стоматит, запор, шлунково-кишкова кровотеча (у т. ч. слизових оболонок), здуття живота, диспепсія, орофарингеальний біль, гастрит, виразки у ротовій порожнині, дискомфорт у животі, дисфагія, запалення травного тракту, біль у животі (у т. ч. шлунково-кишковий біль у ділянці селезінки), захворювання ротової порожнини, коліт (у т. ч. спричинений *Clostridium difficile*).

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатотоксичність (у т. ч. розлади печінки), печінкова недостатність.

*З боку шкіри:* хвороба волосся, свербіж, дерматит, висипання.

*З боку кістково-м'язової системи:* м'язові спазми, кістково-м'язовий біль, біль у кінцівках.

*З боку сечовидільної системи:* інфекції сечовивідних шляхів.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* пірексія, підвищена втомлюваність, реакції у місці ін'єкції, гарячка.

*Лабораторні показники:* гіпербілірубінемія, відхилення рівня білків від норми, збільшення/зменшення маси тіла.

#### Опис окремих побічних реакцій.

##### Реактивація та інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ)

##### Мантійноклітинна лімфома.

Повідомлялося про випадки інфекції гепатиту В з летальним наслідком у пацієнтів, які отримували лікування за схемою R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин та преднізон), та у пацієнтів, які отримували бортезоміб у складі комбінованого лікування за схемою VcR-САР (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон).

##### Периферична нейропатія в ході комбінованого лікування.

##### Множинна мієлома.

У ході досліджень, у яких бортезоміб застосовували як індукційне лікування у комбінації з дексаметазоном та дексаметазоном і талідомідом), спостерігалася периферична нейропатія.

##### Пацієнти літнього віку з мантійноклітинною лімфомою

У ході досліджень у пацієнтів, яким вводили бортезоміб підшкірно, частота виникнення побічних реакцій III ступеня токсичності або вище, спричинених лікуванням, була на 13 % нижчою порівняно з пацієнтами, яким вводили бортезоміб внутрішньовенно, а також на 5 % нижчою була частота переривання лікування бортезомібом. Загальна частота виникнення діареї, болу у нижній частині живота, абдомінального болу, астеничних станів, інфекцій верхніх дихальних шляхів та периферійних нейропатій була на 12-15 % нижчою у групі підшкірного введення порівняно з групою внутрішньовенного введення. Також частота виникнення периферичних нейропатій III ступеня або вище була нижчою на 10 % та частота переривання терапії через периферичну нейропатію була нижчою на 8 %.

У пацієнтів виникали реакції у місці підшкірного введення, переважно почервоніння. У середньому прояви зникали протягом 6 днів.

Частота випадків летальних наслідків протягом лікування становила 5 % у групі підшкірного введення та 7 % у групі внутрішньовенного введення. Частота летальності від прогресування захворювання в групі підшкірного введення становила 18 % та 9 % у групі внутрішньовенного введення.

*Повторне лікування пацієнтів з рецидивом множинної мієломи*

У дослідженні застосування бортезомібу як повторного лікування за участю пацієнтів з рецидивом множинної мієломи, у яких раніше відмічалася щонайменше часткова відповідь на лікування, яке включало бортезоміб, побічні реакції всіх ступенів тяжкості переважно включали тромбоцитопенію, нейропатію, анемію, діарею та запор. Спостерігалася периферична нейропатія усіх ступенів тяжкості та периферична нейропатія  $\geq$  III ступеня.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла.

**Несумісність.**

Не змішувати препарат з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.**

По 1 мг порошку у скляному флаконі типу I об'ємом 6 мл або 3,5 мг порошку у скляному флаконі типу I об'ємом 10 мл, закупореному гумовою пробкою і кришкою фліп-офф. По 1 флакону у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Сінтон, с.р.о.

**Місцезнаходження виробників та їх адреси місця провадження діяльності.**

Полігоно Індастріал Лес Салінес, Каррер Кастелло, 1, 08830 Сант Бої де Ллобрегат (Барселона), Іспанія.

Брненска 32/цп. 597, 678 01 Бланско, Чеська Республіка.

**Дата останнього перегляду. 01.12.2016**

